

**EINFLUSS DES ZIGARETTENRAUCHENS AUF
MAGENENTLEERUNG UND GALLEN-
SALZREFLUX BEI NÜCHTERNEN PROBANDEN**

AXEL BAUER

1986

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
Direktor: Professor Dr. E. Buchborn

EINFLUSS DES ZIGARETTENRAUCHENS AUF
MAGENENTLEERUNG UND GALLENSALZREFLUX
BEI NÜCHTERNEN PROBANDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
A x e l B a u e r
aus
Reichersbeuern

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: **PD. Dr. S. Müller-Lissner**.....

Mitberichterstatter: **Prof. Dr. E. Buchborn**.....

Dekan: **Prof. Dr. W. Spann**.....

Tag der mündlichen Prüfung: **30. Mai 1986**.....

Herrn Priv.Do. Dr. Müller-Lissner möchte ich für seine Betreuung herzlich danken. Stets ansprechbar hat er mich bei der Erstellung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt.

Ebenso danken möchte ich Frau Christine Fraas, die mir hilfsbereit und fachkundig beistand.

Meinen Eltern

1. Einleitung

2. Die Eltern

3. Die Eltern

4. Die Eltern

5. Die Eltern

6. Die Eltern

7. Die Eltern

8. Die Eltern

9. Die Eltern

10. Die Eltern

11. Die Eltern

12. Die Eltern

13. Die Eltern

14. Die Eltern

15. Die Eltern

16. Die Eltern

17. Die Eltern

18. Die Eltern

19. Die Eltern

20. Die Eltern

21. Die Eltern

22. Die Eltern

23. Die Eltern

24. Die Eltern

25. Die Eltern

26. Die Eltern

27. Die Eltern

28. Die Eltern

29. Die Eltern

30. Die Eltern

31. Die Eltern

32. Die Eltern

33. Die Eltern

34. Die Eltern

35. Die Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methode	4
2.1. Allgemeines	4
2.2. Geräte und Material	4
2.3. Versuchsablauf	4
2.3.1. Vorbereitungen	4
2.3.2. Durchführung	4
2.3.3. Graphische Darstellung des Versuchs- ablaufes	6
2.3.4. Rauchversuch und Kontrollversuch	7
2.4. Probanden	7
2.5. Auswertung	8
2.5.2. Aziditätsbestimmung	8
2.5.3. Bestimmung der PEG-Konzentration	8
2.5.3.1. Geräte und Material	8
2.5.3.2. Durchführung	9
2.5.4. Bestimmung der Gallensalzkonzentration	10
2.5.4.1. Geräte und Material	10
2.5.4.2. Durchführung	11
2.5.4.3. Berechnung	11
2.6. Mathematik	12
2.7. Statistik	14
2.8. Validitätsstudien	15
3. Ergebnisse	16
3.1. Validitätsstudien	16
3.2. Magenvolumen	17
3.3. Magenentleerung	20
3.4. Gallensalzreflux, gastrale Gallensalz- konzentration und -menge	22
3.5. Magensekretion	27
4. Diskussion	28

5.	Zusammenfassung	34
6.	Literaturverzeichnis	35
7.	Lebenslauf	40

1. Einleitung

Die Pathogenese des peptischen Ulkus ist bislang ungeklärt. Bisherige Vorstellungen gehen von einem Ungleichgewicht zwischen aggressiven und defensiven Faktoren aus.

Zu den aggressiven Faktoren zählen Magensäure, Pepsin, Bestandteile refluierten Duodenalinhalts (z.B. Gallensalze, Lysolecithin) und andere Noxen, u.a. auch Medikamente. Defensive Faktoren sind Mucosadurchblutung, wandständiger Mucus, gastral sezerniertes Bikarbonat und Epithelregeneration.

Für das "gewöhnliche" Ulkus konnte unter den genannten Faktoren bisher aber kein "Hauptschuldiger" ermittelt werden.

So treten zwar bei Zuständen mit exzessiver Säuresekretion wie z.B. dem Zollinger-Ellison-Syndrom regelmäßig Ulzera auf; durch medikamentöse Säurereduktion läßt sich die Ulkushheilung beschleunigen und die Rezidivhäufigkeit senken (5,31); die Säuresekretion ist im Mittel bei Patienten mit Ulkus ventriculi kleiner, bei Patienten mit Ulkus duodeni größer als bei Gesunden. Die Überlappung der Individualwerte von Gesunden und Patienten beider Ulkustypen ist jedoch so groß, daß die individuelle Säuresekretion pro Zeit keinen Rückschluß auf die Pathogenese erlaubt (55). Die Pepsinproduktion ist bei Patienten mit Ulkus duodeni gegenüber Gesunden parallel zur Säuresekretion erhöht (2). Bei Patienten mit Ulkus ventriculi soll ein erhöhter duodenogastraler Reflux von Gallensalzen zu einer erhöhten gastralen Gallensalzkonzentration führen. Dies ist jedoch nicht unumstritten. Die Mucosadurchblutung sichert die Ernährung der Mucosa und führt u.a. Bikarbonat als Puffersubstanz zu, das die in die Mucosa diffundierende Säure zu neutralisieren vermag. Lokale Ischämien der Mucosa spielen wohl bei der Pathogenese des Stressulkus eine Rolle, beim "chronischen" peptischen Ulkus ist der Blutfluß aber insgesamt nicht vermindert; lokale Ischämien sind freilich nicht ausgeschlossen (21). Diese

könnten zu einem verringerten Bikarbonatgehalt in der Mucosa führen und damit zu einem Überwiegen der aggressiven Faktoren. Es sollen keine Unterschiede in der gastralen Bikarbonatsekretion zwischen Patienten mit Duodenalulzera und Gesunden bestehen (20). Der Mucus dient als Diffusionsbarriere zwischen Magenlumen und Epithelzellschicht. Er verringert die Wasserstoffionendiffusion auf 25%. Über Unterschiede der Mucusschicht zwischen Gesunden und Ulkuspatienten gibt es keine aussagekräftigen Untersuchungen. Nach Younan sollen aber vor allem Patienten mit Ulkus ventriculi mehr niedermolekulare Glykoproteine in ihrem Mucus als Gesunde haben und damit einen schwächeren Schutz gegen die aggressiven Faktoren besitzen (58). Die Epithelregeneration, die theoretisch einen guten Einfluß auf die Ulkusheilung haben könnte, ist bisher nur im Tierexperiment untersucht worden (36). Prostaglandine spielen eventuell eine zentrale Rolle in der Defension, da sie praktisch alle defensiven Faktoren stimulieren. So steigern Prostaglandine die Bikarbonat- und Mucusproduktion der Mucosa (11,19,23) und erhöhen die Dicke der gastralen Mucusschicht bei Ratten (3,36,45). Diese "Cytoprotektion", d.h. Schutz der Magenschleimhaut vor der aggressiven Wirkung von exogenen Noxen wie z.B. hochprozentigen Alkohol oder Salzsäure, soll nach Miller von allen Prostaglandinen vermittelt werden, zu einer von einigen Prostaglandingruppen hervorgerufenen Säuresekretionshemmung (42). Patienten mit Ulkus ventriculi haben, verglichen mit Gesunden, in ihrer Mucosa eine niedrigere Konzentration an Prostaglandin E (56).

Die bisherige Kenntnis der aggressiven und defensiven Faktoren reicht nicht aus, um die Ulkuskrankheit eindeutig zu erklären (55). Die Trennung in Ulkus duodeni und Ulkus ventriculi ist naheliegend und mag therapeutisch bedeutsam sein, pathophysiologisch ist bisher jedoch kein Unterschied bekannt, der die beiden eindeutig voneinander unterscheidet. Die pathogenetischen Prinzipien, die vorher besprochen wurden, vermögen auch die Epidemiologie nicht zu erklären, wonach das peptische Ulkus zunächst hauptsächlich im Magen junger Frauen aus sozial höheren Schichten auftrat und sich über 2 Jahrhunderte ins Duodenum von Männern mittleren und höheren Alters aus niedrigeren sozialen Schichten verlagerte (35,50). Ungeklärt

ist auch das Kohortenphänomen, das eine Abhängigkeit des Ulkusrisikos vom Geburtsjahr aufzeigt (50). Interessant ist eine Theorie, nach der das Ulkus duodeni eine gastrointestinale Manifestation einer Herpes-simplex Infektion sein könnte, da gewisse Parallelen zwischen den beiden Krankheiten bestehen (54).

Bei Rauchern ist die Inzidenz von Ulkus ventriculi gegenüber Nichtrauchern erhöht (15,17,24,28). Im Zusammenhang mit der vorher erwähnten Beobachtung, daß Patienten mit Ulkus ventriculi höhere gastrale Gallensalzkonzentrationen als Gesunde haben (4,48), liegt folgende Hypothese nahe: Rauchen steigert den Gallensalzreflux und somit die gastrale Gallensalzkonzentration. Dies schädigt die Mucosa und führt zu einem Ulkus ventriculi.

Um zur Klärung der Hypothese teilweise beizutragen, wurde in dieser Studie an nüchternen Probanden der Einfluß von Zigarettenrauchen auf die Magenentleerung, die Magensekretion und den Gallensalzreflux gemessen.

2. Methode

2.1. Allgemeines

In der Studie wurden gesunde Probanden je zweimal in randomisierter Reihenfolge untersucht. Im Rauchversuch rauchte jeder Proband 5 Zigaretten, im Kontrollversuch wurde nicht geraucht.

2.2. Geräte und Material

Magensonde: Salem-Duodenalsonde der Firma Argyle; Ch 14; 120 cm lang. Die Sonde besitzt einen Belüftungskanal, der beim Aspirieren mit der Spritze hohe Saugdrücke verhindert. Die Magenschleimhaut kann somit nicht verletzt werden.

Absaugspritze: Wund- und Blasenspritze, 60 ml Fassungsvermögen;

Markerlösung: PEG (Polyethylenglykol), Molekulargewicht 4000, Firma Merk-Schuchardt;
200 g PEG auf 1 Liter 0,9% NaCl-Lösung ergibt eine klare, visköse Lösung.

Zigaretten: Firma Marlboro, 0,9 mg Nikotin, 13 mg Kondensat (Teer) pro Zigarette.

2.3. Versuchsablauf

2.3.1. Vorbereitungen

Die Probanden erschienen am Morgen um 8 Uhr; sie waren seit dem Vorabend nüchtern und hatten nicht mehr geraucht. Zuerst wurde nasogastral eine Magensonde gelegt, deren richtige Lage mit der Spitze im Antrum unter Bildwandler kontrolliert wurde. Anschließend nahmen die Probanden auf einer Liege Linksseitenlage ein.

2.3.2. Durchführung

Zum besseren Verständnis dient die graphische Darstellung

des Versuchsablaufes (siehe 2.3.3.).

Zu Beginn des Experiments wurde der Magensaft mit einer Spritze aspiriert. Durch Verschieben der Sonde um 1-2 cm wurde versucht, den Magensaft möglichst vollständig zu aspirieren. Die aspirierte Magensaftmenge wurde gemessen (siehe 2.5.1.), dann eine Markerlösung mit dem gleichen Volumen instilliert. Der gesamte Vorgang dauerte 3 Minuten. 27 Minuten später, somit 30 Minuten nach Beginn des Versuches, wurde der gesamte Magensaft wieder aspiriert und gemessen. Nach Mischen des Magensaftes wurden 5 ml als Probe entnommen und diese anschließend durch 5 ml Markerlösung ersetzt. Nach erneutem Mischen wurde der Magensaft reinstilliert. Dieser Vorgang dauerte wiederum 3 Minuten. Der oben beschriebene Arbeitsgang wiederholte sich alle 30 Minuten, insgesamt achtmal, so daß der Versuch nach 4 Stunden beendet war.

Bei Magensaftmengen unter 8 ml wurden nur 3 ml entnommen und durch Markerlösungen ersetzt.

2.3.3. Graphische Darstellung des Versuchsablaufes

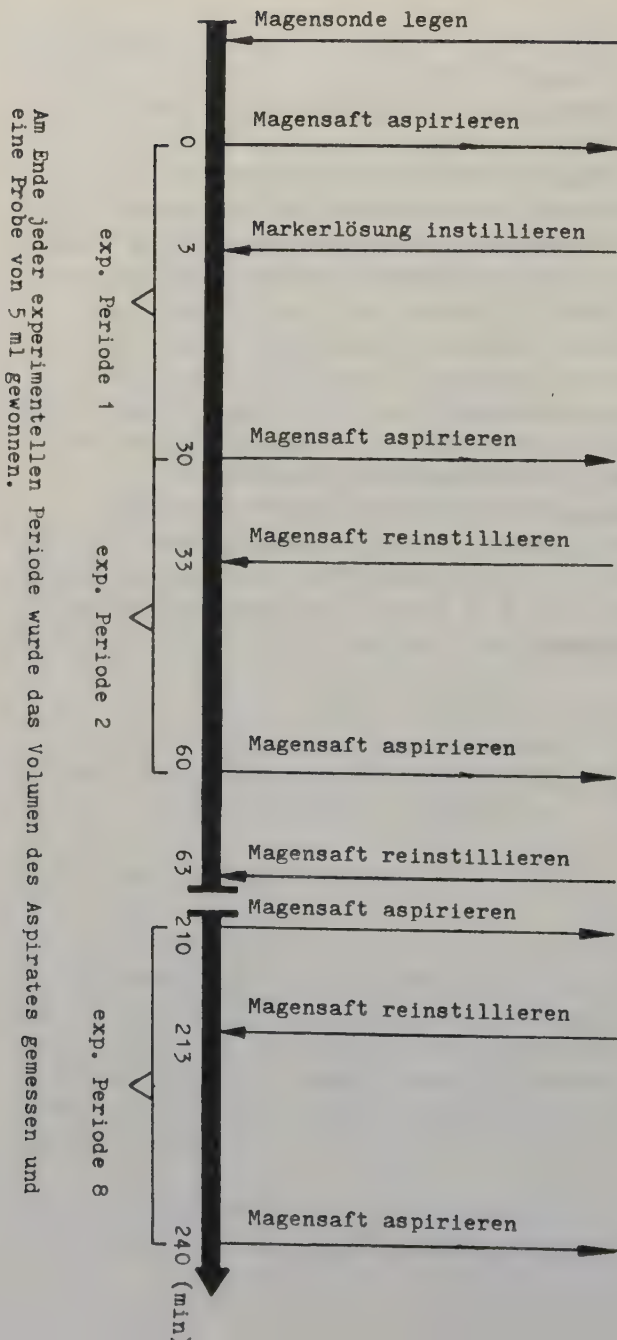
V₀ messen,
Markerlösung
gleiches Vo-
lumen auf-
ziehen

V₁ messen,
5 ml entneh-
men u. durch
5 ml Marker-
lösung er-
setzen

V₂ messen,
5 ml entneh-
men u. durch
5 ml Marker-
lösung er-
setzen

V₇ messen,
5 ml entneh-
men u. durch
5 ml Marker-
lösung er-
setzen

V₈ messen,
5 ml ent-
nehmen



Am Ende jeder experimentellen Periode wurde das Volumen des Aspirates gemessen und eine Probe von 5 ml gewonnen.

2.3.4. Rauchversuch und Kontrollversuch

Die Probanden nahmen an der Studie zweimal in randomisierter Reihenfolge teil; einmal im Kontrollversuch und einmal im Rauchversuch. Im Rauchversuch wurde jeweils 13 Minuten nach Beginn einer experimentellen Periode, zum ersten Mal in der vierten experimentellen Periode, eine Zigarette geraucht. Die Probanden wurden angehalten zu inhalieren. Das Rauchen einer Zigarette dauerte zwischen 7 und 10 Minuten.

2.4. Probanden

Es wurden 14 Probanden untersucht, die anamnestisch und klinisch ohne Anhalt für Magenerkrankungen waren. Sie nahmen auch nicht regelmäßig Tabletten ein. Zwischen den beiden Versuchen lag mindestens ein Tag Pause.

9 Probanden waren männlich, 5 weiblich. Die Männer waren zwischen 23 und 29 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 25,8 Jahre. Die Frauen waren zwischen 23 und 28 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug bei ihnen 25,2 Jahre.

2 Probanden waren Nichtraucher, 4 Probanden hatten einen täglichen Zigarettenkonsum von 1-5 Zigaretten, 3 Probanden rauchten täglich zwischen 6-10 Zigaretten und 5 Probanden waren starke Raucher mit einem Konsum von mehr als 20 Zigaretten pro Tag.

Bei 2 zusätzlichen Probanden, die in der Studie nicht berücksichtigt wurden, traten folgende Probleme auf: einem wurde während des Rauchversuches übel, so daß dieser abgebrochen werden mußte; bei einem anderen konnte trotz mehrerer Versuche die Magensonde wegen Würgens nicht gelegt werden.

Im Rauchversuch traten an Begleiterscheinungen auf: Kribbeln in den Beinen bei 6 Probanden, Wärmegefühl im ganzen Körper bei 7 Probanden und leichter dumpfer Druck im Kopf bei 3 Probanden. Diese Erscheinungen traten vorwiegend bei den Nichtrauchern und den Probanden mit niedrigem Zigarettenkonsum auf. Im Kontrollversuch traten keine Begleiterscheinungen auf. Die Probanden wurden vor Eintritt in die Studie über den Ablauf des Experimentes und die röntgenologische Lagekontrolle

der Magensonde aufgeklärt. Außerdem wurden sie darauf hingewiesen, daß während des Rauchversuches 5 Zigaretten auf nüchternen Magen zu rauchen seien. Die Probanden mußten nach der Aufklärung eine Einverständniserklärung unterschreiben. Das Studienprotokoll des Experiments wurde von der Ethikkommission der Universität München genehmigt.

2.5. Auswertung

2.5.1. Volumenbestimmung

Das Gewicht des aspirierten Magensaftes wurde nach jeder experimentellen Periode mit einer elektronischen Waage (Firma Sartorius, 1003, Maximalgewicht 300 g, Meßgenauigkeit 0,1 g) bestimmt. Durch die Annahme, daß das spezifische Gewicht des Magensaftes 1 g/ml ist, konnte sofort das Volumen angegeben werden.

2.5.2. Aziditätsbestimmung

1 ml Magensaft jeder experimentellen Periode wurde mit jeweils 2 Tropfen 0,05% Phenolrot versetzt. Anschließend wurde mit einer Bürette 0,05 n NaOH gegen den aufbereiteten Magensaft titriert. Da der Umschlagpunkt von Phenolrot bei pH 7 liegt, entspricht die verbrauchte Molmenge an Base der Molmenge Säure eines ml Magensaftes. Hieraus ergibt sich die Säuremenge in 1 ml (= Säurekonzentration):

$$\text{Basenvolumen (ml)} \times 0,05 \text{ (mMol/ml)} = \text{H}^+ \text{ (mMol)}$$

2.5.3. Bestimmung der PEG-Konzentration

Sie erfolgte nach der Methode von Buxton (6).

2.5.3.1. Geräte und Material

Destilliertes Wasser;

Aceton 72%, Temperatur 4°C;

Gummi arabicum, 25 mg/l;

30% Trichloressigsäure-CaCl₂ 5%;

Eppendorphotometer, 623 nm;

Zentrifuge, Fa. Herdaeus Christ GmbH, 4500 U/min;

Rüttler

2.5.3.2. Durchführung

Zuerst wurde eine Verdünnungsreihe angelegt, wobei zu 1 ml Magensaft jeder experimentellen Periode und zu 1 ml reiner Markerlösung (= Standard) unterschiedliche Volumina destillierten Wassers gegeben wurden. Das Mischungsverhältnis richtete sich nach Erfahrungswerten. Stellte sich beim Photometrieren heraus, daß der Extinktionswert größer als 0,400 oder kleiner als 0,050 war, wurde die PEG-Bestimmung für diese experimentelle Periode mit einer höheren bzw. mit einer niedrigeren Verdünnung wiederholt. Der Grund liegt darin, daß das Photometer nur in einem bestimmten Extinktionsbereich linear zur Konzentration arbeitet, bei sehr niedrigen oder sehr hohen Konzentrationen geht der Extinktionswert mit der tatsächlichen Konzentration nicht mehr parallel. Die Proben wurden gemischt, 0,5 ml jeder experimenteller Periode und des Standards dann mit 3,5 ml Aceton versetzt, erneut gemischt und bei 4500 U/min zentrifugiert. Das Aceton fällt die Eiweißverbindungen aus, und beim Zentrifugieren sammeln sie sich als Niederschlag am Boden des Reagenzglases an. Vom klaren Überstand wurden 0,5 ml zu 3,5 ml Gummi arabicum gegeben und wieder gemischt. Anschließend wurden noch 4 ml Trichloressigsäure- CaCl_2 zugegeben.

Gummi arabicum bildet mit PEG einen Komplex, der längere Zeit stabil ist. Durch die Anlagerung von CaCl_2 wird der Komplex sichtbar. Ohne die Verwendung von Gummi arabicum entsteht auch eine sichtbare PEG- CaCl_2 -Verbindung, die aber instabil ist.

Das Gemisch wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann die Extinktion im Eppendorf-Photometer bei 623 nm gegen den Leerwert abgelesen. Für die Herstellung des Leerwertes wurde anstatt des klaren Überstandes Aceton verwendet. Der Leerwert bestand somit aus 0,5 ml Aceton + 3,5 ml Gummi arabicum + 4 ml Trichloressigsäure- CaCl_2 . Mit einem einfachen Dreisatz konnte jetzt die Markerkonzentration (M) in jedem Aspirat bestimmt werden. Es gilt

der Ansatz:

$$\text{Standard} = \frac{200 \text{ g PEG}}{1 \text{ l H}_2\text{O}} = \text{Extinktion a}$$

$$\text{Extinktion im Aspirat}_x = \text{Extinktion } b_x \quad x=(1,2,\dots,8)$$

$$\text{Markerkonzentration (M}_x) = \frac{200 \text{ g PEG}}{1 \text{ l H}_2\text{O}} \times \frac{\text{Extinktion } b_x}{\text{Extinktion a}}$$

2.5.4. Bestimmung der Gallensalzkonzentration

Die enzymatische Bestimmung der Gallensalzkonzentration erfolgte nach den Angaben von Talalay (52).

2.5.4.1. Geräte und Material

Eppendorphotometer, 340 nm;

Wasserbad, 25°C;

Zentrifuge;

Kühlschrank;

Glycin-Puffer: in einen 1000 ml Erlenmeyerkolben wurden gegeben: 850 ml Aqua bidest + 34 g NaOH Retuli p.a. + 75 g Glycin (Merck 4201) + 52 g Hydrazinsulfat (Merck 4603) + 2 g Titriplex (Merck 8418).

Der pH-Wert wurde mit 10 N NaOH auf 9,4 eingestellt. Die Lösung wurde in einen 1000 ml Meßkolben filtriert und mit Aqua bidest auf genau 1000 ml aufgefüllt und konnte bei -18°C aufbewahrt werden.

Ein Liter Glycin-Puffer enthielt: 1,0 mol Glycin, 0,4 mol Hydrazin, 0,0057 mol Titriplex, pH = 9,4.

NAD-Lösung: NAD-Böhringer Nr. 15298, Reinheitsgrad I; 4 mg pro 1 ml Glycinpuffer (= 5,4 mM). Diese Lösung wurde jeweils frisch zubereitet.

Enzymlösung: 3 α -hydroxysteroid-Dehydrogenase (Sigma, Nr. h-1506, 5 Units, 1,7 mg Solid) 1mg pro 1 ml Glycinpuffer (= 0,7 units/ml). Diese Lösung wurde ebenfalls jeweils frisch zubereitet.

Standardlösungen: Cholsäure (Calbiochem, Los Angeles, 2291, Grad A) in Methanol;

25 mg/50 ml = 10 µg/20 µl = 24,4 nmol/20 µl

50 mg/50 ml = 20 µg/20 µl = 48,9 nmol/20 µl

100mg/50 ml = 40 µg/20 µl = 97,9 nmol/20 µl

Die Standardlösungen wurden bei -18°C aufbewahrt.

2.5.4.2. Durchführung

Folgende Ansätze wurden hergestellt:

	MENP	MEPP	Standard	PLW	Probe
Puffer	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Methanol	0,02	0,02	-	-	-
Standard	-	-	0,2	-	-
Probe	-	-	-	0,02	0,02
NAD	0,1	-	0,1	-	0,1
Puffer	-	0,1	-	0,1	-
Enzym	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

MENP = Methanol-Enzym-NAD-Puffer;

MEPP = Methanol-Enzym-Puffer-Puffer;

PLW = Probenleerwert; bei gleichartigen Proben genügt ein Leerwert, sonst wurde für jede Probe ein Leerwert genommen.

Die Proben wurden 30 Minuten bei 26°C ins Wasserbad gestellt, zwei Minuten scharf zentrifugiert und am Spektrometer gegen Wasser, Wellenlänge 340 nm, Semimikroküvetten, Schichtdicke 1 cm, abgelesen.

2.5.4.3. Berechnung

Die Eichkurve wurde aus den 3 Standards und dem MENP-Wert (= e-Wert) gezeichnet; als Ext. C wurde die Extinktion für 10 µg oder 24,4 nmol Cholsäure pro Ansatz abgelesen.

Die Berechnung der Extinktion von NAD erfolgte folgendermaßen: Ext. MENP - Ext. MEPP = Ext. NAD

Die Gallensäurekonzentration konnte durch die Formel

$$\frac{\text{Ext. Probe} - (\text{Ext. PLW} + \text{Ext. NAD})}{\text{Ext. C} - \text{Ext. MENP}} \times 1220 \text{ (µmol/l)}$$

berechnet werden.

2.6. Mathematik

Zu Beginn des Experiments und am Ende jeder experimentellen Periode wurde gemessen:

- V (ml) das Magenvolumen,
- GSC ($\mu\text{mol/l}$) die Gallensalzkonzentration,
- (M) (g/l) die Markerkonzentration, und
- SRE ($\mu\text{mol H}^+/\text{ml}$) die Säurekonzentration.

Aus diesen Werten wurden über mathematische Gleichungen, die später näher erläutert werden, folgende Größen bestimmt:

- M (g) die intragastrale Markermenge,
- RV (ml) das Restvolumen,
- g ($10^{-2}/\text{min}$) die fraktionelle Entleerungsrate,
- S (ml) das im Magen akkumulierte Magensekret,
- s (ml/min) die Volumensekretionsrate,
- R (μmol) die im Magen akkumulierte Gallensalzmenge,
- r ($\mu\text{mol}/\text{min}$) die Refluxrate,
- H (μmol) die im Magen akkumulierte H^+ -Ionenmenge, und
- h ($\mu\text{mol}/\text{min}$) die Säuresekretionsrate.

Nach Hunt (32) ist das pro Zeiteinheit dt entleerte Volumen proportional zum aktuellen Magenvolumen, soweit alle anderen Faktoren konstant bleiben.

$$dV/dt \sim V$$

Das Volumen wird durch die Magenentleerung, die Magensaftsekretion und den Duodenalsaftreflux ständig verändert. Man benutzt deshalb einen Marker, in unserem Fall PEG, der nicht resorbiert wird (7c). Da der Marker weder resorbiert noch sezerniert wird, hängt die Änderung der gastralen Markermenge allein von der Magenentleerung ab. Daher gilt auch:

$$dM/dt \sim M$$

Die Entleerung des Markers ist also proportional zu seiner aktuellen gastralen Menge. Durch Einführen eines Proportionalitätsfaktors g ergibt sich folgende Gleichung:

$$dM/dt = -g \times M$$

g heißt fraktionelle Entleerungsrate. Sie hat ein negatives Vorzeichen, da die gastrale Markermenge abnimmt.

Die Gleichung hat folgende Lösung:

$$M_x = M_{x-1} \times e^{-g_x t}, \quad x = (1, 2, \dots, 8)$$

und daraus ergibt sich:

$$g_x = \ln(M_{x-1}/M_x) / t, \quad x = (1, 2, \dots, 8)$$

M berechnet sich nach folgender Gleichung:

$$M_x = V_x \times (M_x), \quad x = (1, 2, \dots, 8)$$

Ausgehend von der Gleichung $dV/dt = -g \times V$ kann man den Rest von V bestimmen, der nach der Zeit $t = 30$ min noch im Magen ist. Dieses Volumen wird als Restvolumen RV bezeichnet. Seine Berechnung geschieht durch folgende Gleichung:

$$RV_x = V_{x-1} \times e^{-g_x t}, \quad x = (1, 2, \dots, 8), t = 30 \text{ min}$$

RV_x ist jeweils niedriger als V_x , da Magensekretion und duodenogastraler Reflux zu einer Flüssigkeitsvermehrung im Magen führen. Es gilt:

Restvolumen + sezerniertes Volumen + refluiertes Volumen
= totales Volumen.

Der duodenogastrale Reflux ist im Verhältnis zur Magensekretion so gering, daß er vernachlässigt werden kann. Somit ergibt sich:

$$RV_x + S_x = V_x, \quad \text{oder}$$

$$S_x = V_x - RV_x, \quad x = (1, 2, \dots, 8)$$

Da die gastale Menge an Magensekret S nicht nur entleert wird (mit der Rate g), sondern auch zunimmt (mit der Sekretionsrate s), gilt für die Änderung von S über die Zeit:

$$dS/dt = -gS + s$$

Durch Lösen der Differentialgleichung und Umformung erhält man die Gleichung zur Berechnung der Sekretionsrate:

$$s_x = \frac{(S_x - S_{x-1} \times e^{-g_x t}) \times g_x}{1 - e^{-g_x t}}, \quad x = (1, 2, \dots, 8)$$

Bei der Berechnung der Refluxrate r und der Säuresekretionsrate h wird nach demselben Prinzip verfahren; es gelten folgende Gleichungen:

$$r_x = \frac{(R_x - R_{x-1} \times e^{-g_x t}) \times g_x}{1 - e^{-g_x t}}, \quad x = (1, 2, \dots, 8)$$

$$R_x = V_x \times GSC_x, \quad x = (1, 2, \dots, 8)$$

$$h_x = \frac{(H_x - H_{x-1} \times e^{-g_x t}) \times g_x}{1 - e^{-g_x t}}, \quad x = (1, 2, \dots, 8)$$

$$H_x = V_x \times SRE_x, \quad x = (1, 2, \dots, 8)$$

Für g, s, r , und h gilt die Annahme, daß sie während einer experimentellen Periode konstant sind; anderenfalls repräsentieren sie Mittelwerte für dieses Zeitintervall.

Die durch Probenentnahmen entstandenen Verluste von Säuren und Gallensalzen wurden rechnerisch korrigiert.

Die Berechnungen erfolgten mit einem Computer der Firma Siemens Nr. 404/3.

2.7. Statistik

Zum statistischen Vergleich normal verteilter Daten wurde Student's t-Test für gepaarte Beobachtungen verwendet, für nicht normal verteilte Parameter wie r und GSC fand

der Wilcoxon-White-Test Anwendung. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Bei den Zeitkurven wurde der Mittelwert $\pm$ SEM jeder Periode aus den Einzelwerten aller Probanden der entsprechenden Periode ermittelt. Bei dem Vergleich der anderen Parameter zwischen Rauchversuch und Kontrollversuch wurde der Mittelwert $\pm$ SEM aus den Mittelwerten der Perioden 4-8 aller Probanden errechnet.

2.8. Validitätsstudien

Um zu überprüfen, ob die Aspiration des Magensaftes weitgehend vollständig geschah, wurden Validitätsstudien durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde zuerst eine PEG-Lösung in den Magen instilliert und innerhalb von 3 Minuten aspiriert. Anschließend wurde der Magen jeweils dreimal mit 100 ml NaCl-Lösung gespült. Die PEG Menge des 1. Aspirats wurde in Prozent der instillierten PEG Menge angegeben. Dieser Vorgang wurde fünfzehnmal mit unterschiedlichen Volumina (15,30,50 und 100 ml) wiederholt.

Da in 3 Minuten auch ein Teil des instillierten PEG's aus dem Magen entleert wurde, konnte mit Hilfe der Waschungen die restliche Menge an PEG bestimmt werden, die noch im Magen verblieben war, aber nicht aspiriert wurde. Es wurde dann die im 1. Aspirat gewonnene PEG Menge auch in Prozent der inclusive der 3 Waschungen gewonnene PEG Menge angegeben. Dies entsprach wahrscheinlich eher der zum Zeitpunkt der Reaspiration im Magen tatsächlich enthaltenen PEG Menge als die ursprünglich instillierte.

3. Ergebnisse

3.1. Validitätsstudien

In Abbildung 1 sind die Ergebnisse der Validitätsstudien dargestellt. Es wurden im Mittel $92,8 \pm 1,1\%$ der instillierten PEG Menge nach 3 Minuten aspiriert. Gibt man die PEG Menge in % der wiedergewonnenen PEG Menge inclusive der 3 Waschungen an, so erhält man einen Mittelwert von $95,1 \pm 1,2\%$.

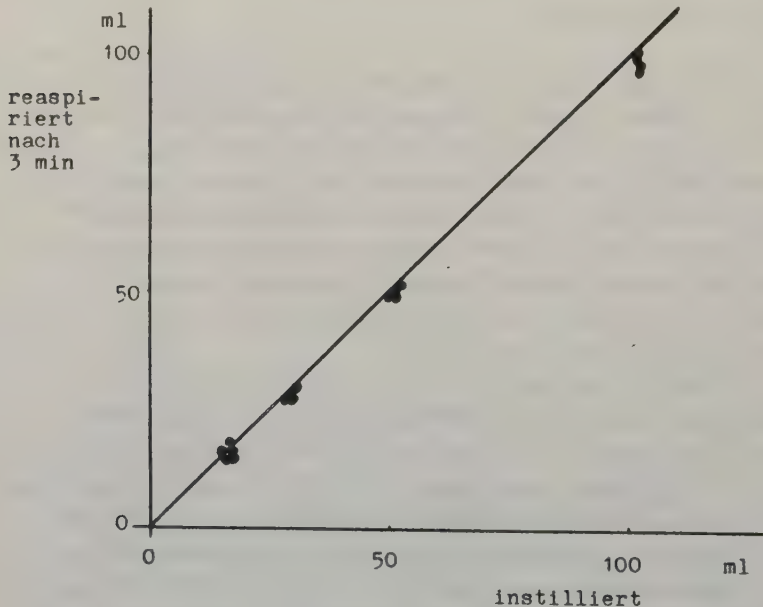


Abbildung 1: Validation der Aspiration aus dem Magen; die in den Magen instillierte PEG Menge wurde auf der x-Achse aufgetragen, die nach 3 Minuten aspirierte PEG Menge auf der y-Achse. Die Gerade ist die Identitätslinie. Man erkennt unabhängig von der Größe der instillierten PEG Menge eine gute Wiederfindungsrate.

3.2. Magenvolumen

Der Mittelwert der Magenvolumina der Perioden 4-8 lag beim Rauchen um 70% höher als beim Nichtrauchen (Abb. 2). Während des Rauchens stieg das Volumen deutlich an (Abb. 3). In den ersten 3 Perioden, bei denen in beiden Versuchen nicht geraucht wurde, unterschieden sich die Volumina nicht. Ab der 4. Periode, d.h. mit dem Rauchen der ersten Zigarette, sah man jedoch eine Volumenvergrößerung, die mit jeder weiteren Zigarette zunahm. Beim Nichtrauchen blieb das Volumen über die Zeit ziemlich konstant. In der 8. Periode war das Volumen des Rauchversuches um ca. 100% höher als das des Kontrollversuches.

Abbildung 2: Mittelwerte der Magenvolumina der experimentellen Perioden 4 - 8 $\pm$ SEM. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$)

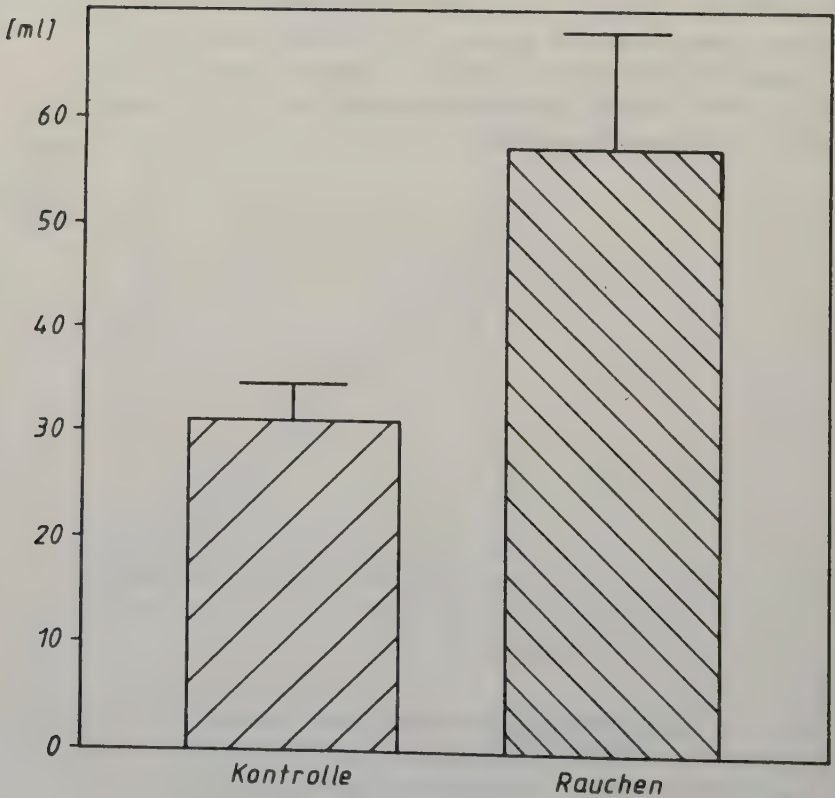
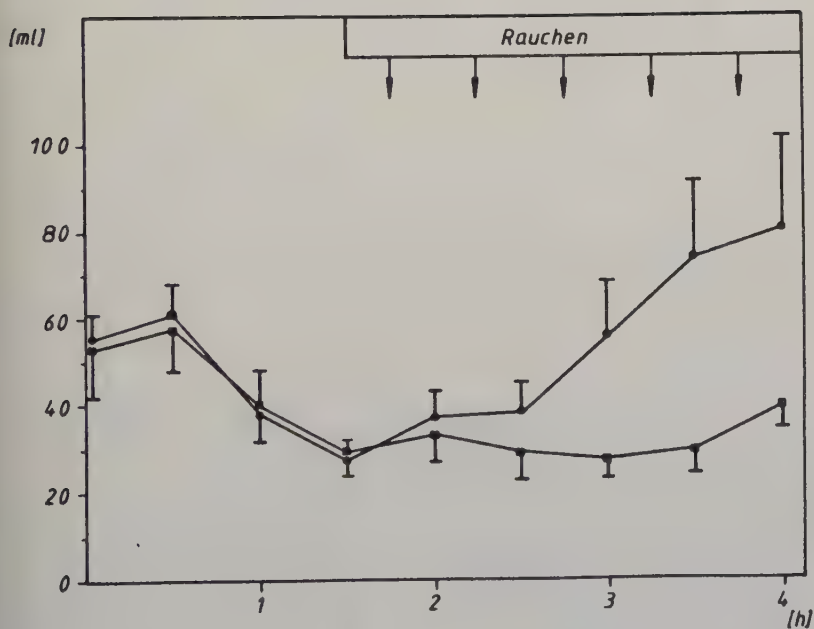


Abbildung 3: Zeitkurve des Magenvolumens V;
Mittelwerte $\pm$ SEM aller Probanden im Kon-
trollversuch (■) und im Rauchversuch (●).



3.3. Magenentleerung

Die individuellen Mittelwerte der fraktionellen Entleerungsrate g sind in Abb. 4 dargestellt. Bei 3 Probanden nahm g während des Rauchversuches zu, bei einem änderte sich nichts und bei 10 Probanden war eine deutliche Abnahme sichtbar. Es war kein Zusammenhang zwischen einer Änderung von g und dem täglichen Zigarettenkonsum zu erkennen, da es sich bei den 3 Probanden mit steigendem g zwar um 2 mittelstarke und einen starken Raucher handelte, die anderen 4 starken Raucher aber eine Verkleinerung von g aufwiesen. Der Mittelwert für alle Probanden während des Kontrollversuches betrug $4,74 \pm 0,34$ ($10^{-2}/\text{min}$), während des Rauchversuches $3,30 \pm 0,31$ ($10^{-2}/\text{min}$), ($p < 0,05$).

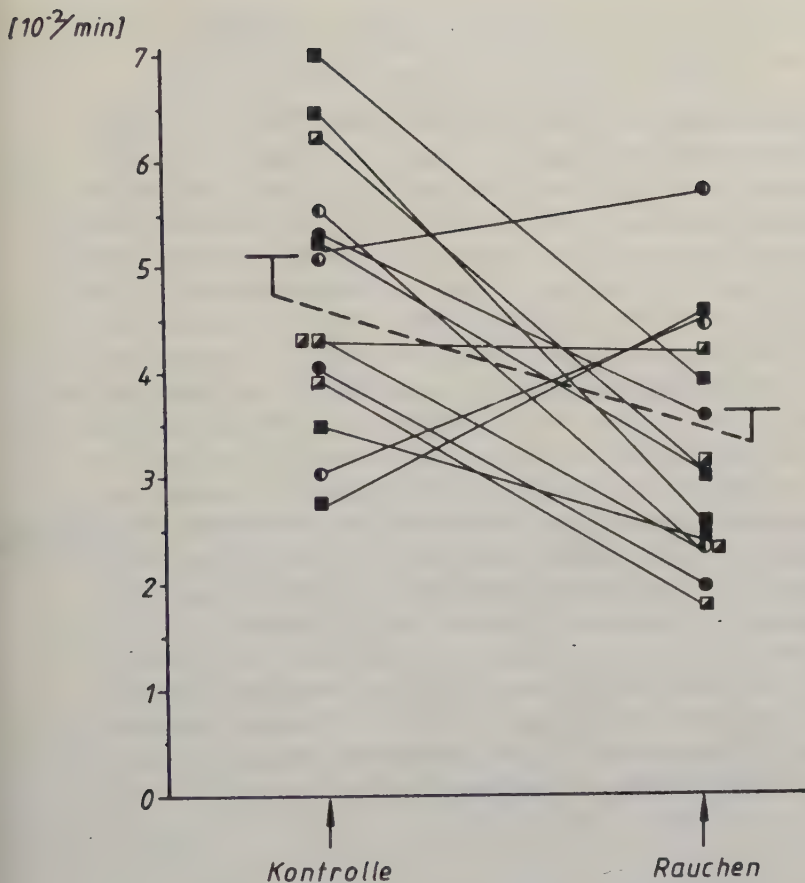


Abbildung 4: fraktionelle Entleerungsrate g;
 die Graphik zeigt die individuellen Mittelwerte
 der fraktionellen Entleerungsrate der experimen-
 tellen Perioden 4 - 8; für den Zigarettenkonsum
 pro Tag wurden unterschiedliche Symbole verwendet.

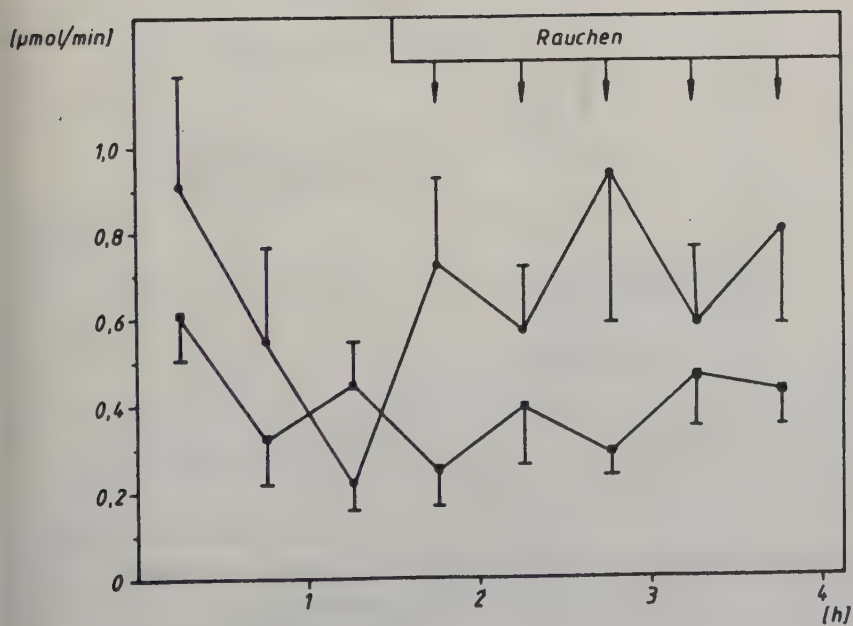
- Nichtraucher
- ◻ 1 - 5 Zigaretten pro Tag
- ⊙ 6 - 10 Zigaretten pro Tag
- > 20 Zigaretten pro Tag.

Die Mittelwerte $\pm$ SEM aller Probanden sind am
 Rande der Abbildung dargestellt.

3.4. Gallensalzreflux, gastrale Gallensalzkonzentration und -menge

Rauchen steigert die Gallensalzrefluxrate (Abb. 5). In den experimentellen Perioden 1 - 3 sank r in beiden Versuchen zuerst ab. Mit Beginn des Rauchens stieg r auf ein höheres Niveau an, auf dem es dann bis zum Ende des Versuches blieb. Im Kontrollversuch blieb r relativ konstant. Die individuellen Gallensalzrefluxraten nahmen im Rauchversuch bei 9 Probanden zu, bei 5 Probanden ab (Abb. 6). Wie schon bei der Magenentleerung war kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der normalerweise pro Tag gerauchten Zigaretten und r zu erkennen, da r bei den starken Rauchern in 3 Fällen anstieg, in 2 Fällen abfiel und auch bei den schwachen Rauchern und den Nichtraucherern viermal anstieg und zweimal abfiel. Im Mittel lag die Gallensalzrefluxrate in den experimentellen Perioden 4 - 8 im Rauchversuch um 100% höher als im Kontrollversuch. Die gastrale Gallensalzkonzentration blieb trotz steigender Gallensalzrefluxrate relativ konstant (Abb. 7). Sie stieg in den experimentellen Perioden 4 - 8 im Mittel um 25% an (nicht signifikant). Rauchen vergrößerte die gastrale Gallensalzmenge (Abb. 8). Ab der vierten experimentellen Periode wuchs die Gallensalzmenge stetig, während sie im Kontrollversuch konstant blieb.

Abbildung 5: Zeitkurve der Gallensalzrefluxrate r ;
Mittelwerte $\pm$ SEM aller Probanden im Kon-
trollversuch (■) und im Rauchversuch (●).



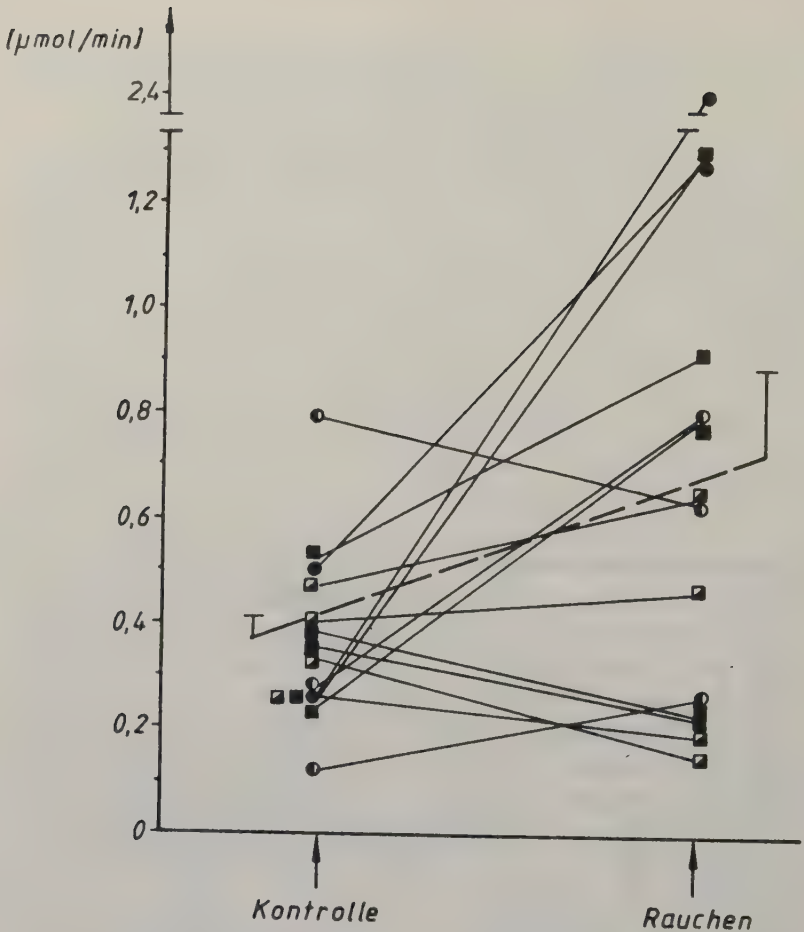


Abbildung 6: Individuelle Mittelwerte der Gallensalzrefluxrate der experimentellen Perioden 4 - 8; für den Zigarettenkonsum pro Tag wurden wie schon in Abb. 4 unterschiedliche Symbole verwendet.

- Nichtraucher
- ◻ 1 - 5 Zigaretten pro Tag
- 6 - 10 Zigaretten pro Tag
- > 20 Zigaretten pro Tag.

Am Rand dargestellt die Mittelwerte $\pm$ SEM der Gallensalzrefluxrate der experimentellen Perioden 4 - 8.

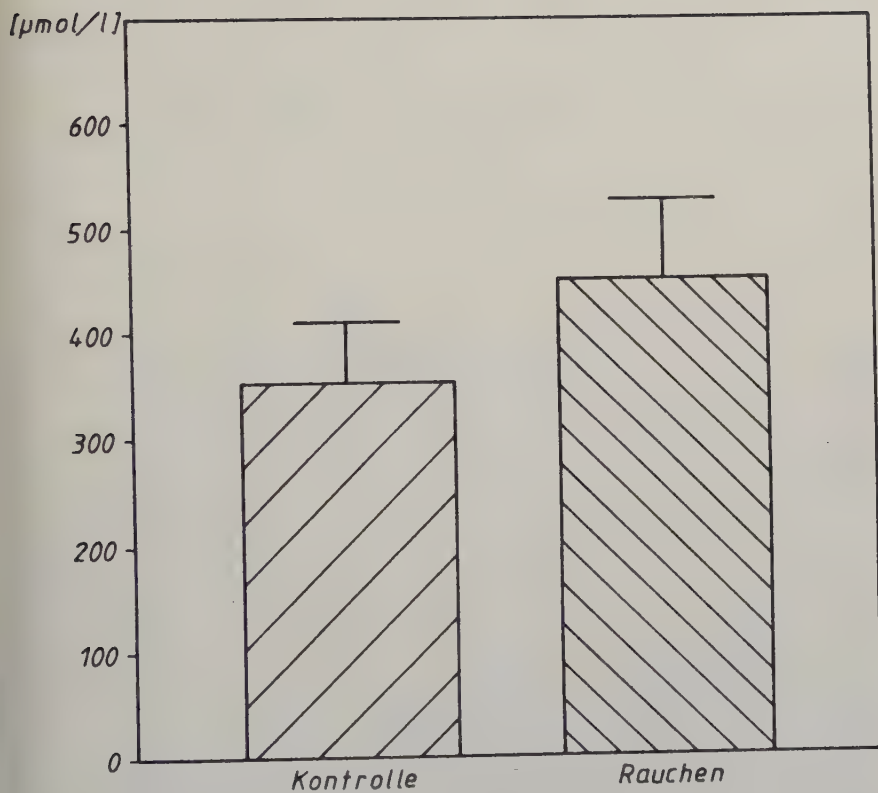
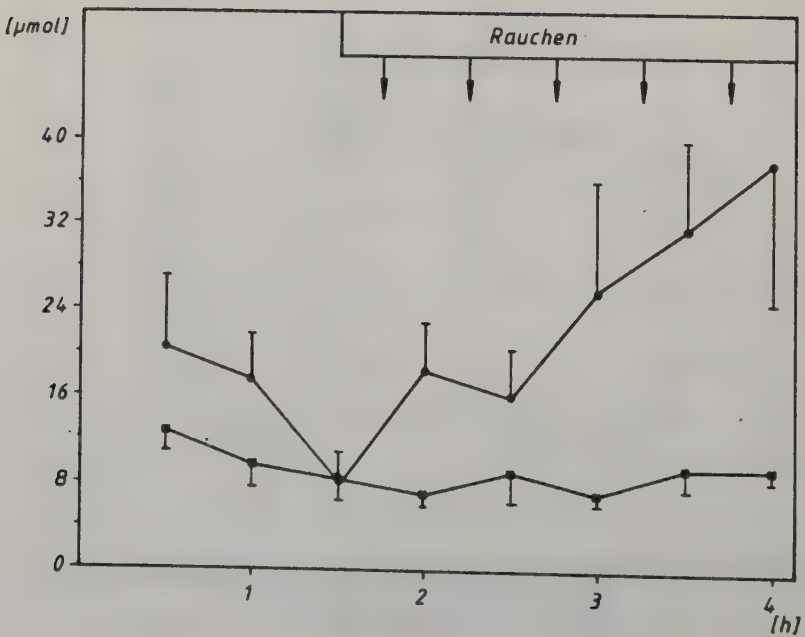


Abbildung 7: Mittelwerte $\pm$ SEM der Gallensalzkonzentrationen der experimentellen Perioden 4 - 8

Abb. 8: Zeitkurve der gastralen Gallensalzmenge;
Mittelwerte $\pm$ SEM aller Probanden im Kontroll-
versuch (■) und im Rauchversuch (●).



3.5. Magensekretion

Die Volumensekretion und die Säuresekretion wurden durch Rauchen nicht signifikant verändert. Die Volumensekretionsrate der Perioden 4 - 8 des Kontrollversuches betrug im Mittel $1,26 \pm 0,15$ ml/min, die des Rauchversuches $1,51 \pm 0,25$ ml/min. Die Säuresekretionsrate der Perioden 4 - 8 betrug im Kontrollversuch im Mittel 45 ± 10 μ mol/min; im Rauchversuch lag der Wert ebenfalls bei 45 ± 10 μ mol/min.

4. Diskussion

In vorliegender Studie wurde untersucht, ob Zigarettenrauchen im nüchternen Zustand die Magenentleerung, die Gallensalzrefluxrate, die gastrale Gallensalzkonzentration und die Magensekretion beeinflusst. Dabei waren die durch das Rauchen gegebenenfalls hervorgerufenen Veränderungen aus folgenden zwei Überlegungen interessant.

Zum einen gibt es Hinweise darauf, daß bei Patienten mit Ulkus ventriculi höhere gastrale Gallensalzkonzentrationen vorliegen als bei gesunden Personen (4,48). Die höhere Konzentration an Galle soll durch einen größeren duodeno-gastralen Reflux infolge einer Motilitätsstörung des gastro-duodenalen Übergangs hervorgerufen sein. Nach einer Untersuchung von Fischer haben gesunde Probanden intragastral im Pylorusbereich einen erhöhten Druck bei Stimulation durch Sekretin oder Cholecystokinin gegenüber dem Normalzustand. Bei Patienten mit Ulkus ventriculi kommt es zu keinem Anstieg (22). Ein erhöhter Gallensalzreflux wäre somit bei Patienten mit Ulkus ventriculi denkbar, da der Druck im Pylorus, den der Reflux überwinden muß, kleiner ist. Gallensalze haben ein cytotoxisches Potential und können die "Mucosabarriere" des Magens zerstören. Die Mucosabarriere ist die Fähigkeit des Magens, sich vor im Magenlumen befindlichen H^+ - Ionen durch eine entsprechend gebaute Mucosa zu schützen (10, 16). Die Gallensalz-konzentration, die akut die gesunde Mucosa des Hundemagens schädigt, liegt bei 2,5 - 4,0 mmol/l (11, 16). Diese Grenze wird freilich nur in Ausnahmefällen von Patienten mit Ulkus ventriculi erreicht (4, 48). Über Mindestkonzentrationen zur Mucosaschädigung bei chronischer Einwirkung ist in der einschlägigen Literatur nichts bekannt.

Zum zweiten gibt es Studien, die zeigen, daß bei Rauchern die Inzidenz von Magenulzera höher ist als bei Nichtrauchern (15, 17, 24). Auch ist der Therapieerfolg bei Rauchern mit Ulkus ventriculi, die während der Therapie das Rauchen einstellen, größer als bei Rauchern, die während der Therapie weiterräumen (15).

Verknüpft man die obigen beiden Punkte miteinander, so wäre folgende Hypothese denkbar: Rauchen verschlechtert die duodenogastrale Motilität, dadurch steigert es den Gallensalzreflux und die gastrale Gallensalzkonzentration. Diese schädigt die Mucosa und prädisponiert so zu einem Ulkus ventriculi.

Um Teile dieser Hypothese zu prüfen, wurde der Einfluß von Zigarettenrauchen auf Magensekretion, Magenentleerung und Gallensalzreflux gemessen, da diese 3 Größen das gastrale Volumen und die gastrale Gallensalzkonzentration determinieren. Grundlage der Berechnungen des Magen Volumens waren die Änderung der Konzentration eines gastralen Markers und die Gallensalzkonzentration. Über Differentialgleichungen (siehe 3.6.) ließen sich dann fraktionale Entleerungsrate, Volumensekretionsrate und Refluxrate berechnen.

Um das Magen volumen zu bestimmen, bieten sich 2 Möglichkeiten an. Die erste ist die sogenannte Markerverdünnungstechnik. Dabei wird eine kleine Probe Magensaft V_M aspiriert und die Markerkonzentration G_1 darin bestimmt. Dann wird eine Markerlösung bekannter hoher Konzentration G_M in der doppelten Menge des vorher aspirierten Magensaftes ($2V_M$) instilliert. Durch mehrmaliges Aspirieren und Reinstillieren des Mageninhaltes wird die Markerlösung untergemischt. Dann wird wieder eine Magensaftprobe mit dem Volumen V_M gewonnen und deren Konzentration G_2 bestimmt. Das momentane Magen volumen kann dann wie folgt berechnet werden:

$$V = \frac{V_M(G_1 + G_2 - 2G_M)}{G_1 - G_2}$$

Der Vorteil dieser Markerverdünnungstechnik liegt darin, daß nicht der gesamte Magensaft aspiriert zu werden braucht, was bei großen Magen volumina erstens zu viel Zeit in Anspruch nähme und zweitens die Magenmotilität stören dürfte. Ein weiterer Nachteil ist, daß die Markerverdünnungstechnik erhebliche Fehlermöglichkeiten birgt (33). Wegen dieses Nachteils wurde

die zweite Möglichkeit der Volumenbestimmung, die direkte Messung, gewählt. Der Validitätsversuch (Abb. 1) bewies, daß die Fehler bei der Volumenbestimmung sehr gering waren. Da in der Studie mit nüchternen Probanden gearbeitet wurde, waren die Magensaftvolumina sehr klein, so daß die Zeit für Aspiration und Reinstallation kurz gehalten werden konnte. Bei Versuchen mit großen Magenvolumina eignet sich diese Methode nicht, da Fundusdehnung mit mehr als 250 ml Einfluß auf die Magensekretion hat (27). In vorliegender Studie waren die Magenvolumina selten größer als 80 ml, so daß Beeinträchtigungen der Motilität durch die vollständige Aspiration gering sein dürften.

Das Rauchen von 5 Zigaretten in 2 1/2 Stunden steigerte bei nüchternen Probanden die Gallensalzrefluxrate (Abb. 5, 5 und 7) und die gastrale Gallensalzmenge (Abb. 9). Die gastrale Gallensalzkonzentration änderte sich jedoch nicht signifikant (Abb. 8). Dies ist dadurch erklärbar, daß die fraktionelle Magenentleerungsrate durch das Rauchen verkleinert wurde (Abb. 4) und bei unveränderter Magensaftsekretion (siehe 3.4.) das Magenvolumen somit anstieg (Abb. 2 und 3). Die Verdünnung einer größeren Gallensalzmenge in mehr Volumen war also dafür verantwortlich, daß trotz mehr Gallensalzreflux die gastrale Gallensalzkonzentration praktisch konstant blieb. Die Stratifizierung der Probanden in Nichtraucher, leichte, mäßige und starke Raucher ließ keinen Einfluß der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten auf die untersuchten Parameter erkennen.

In der Literatur gibt es wenige Angaben über den Einfluß des Zigarettenrauchens auf den duodenogastralen Reflux. Patienten mit Ulzera ventriculi bzw. duodeni und Gesunde wurden mit einer radiologischen Methode, bei der Barium über eine im Duodenum liegende Sonde injiziert wird, untersucht. Während Zigarettenrauchens kam es häufiger zu Reflux als bei Nichtrauchen (47). Dagegen konnte Yeomans bei seinen Versuchen mit gesunden, nüchternen Probanden keinen Einfluß von Zigarettenrauchen auf den Gallensalzre-

flux feststellen (57). Es wurde in den Versuchen allerdings nur eine Zigarette geraucht, so daß damit nicht ausgeschlossen war, ob das Rauchen mehrerer Zigaretten doch ein Ansteigen des Gallensalzrefluxes bewirkt hätte. Auf der anderen Seite erzeugte in vorliegender Studie schon das Rauchen einer Zigarette eine Steigerung des Gallensalzrefluxes (Abb. 5). Harrison berichtet über gesunde Probanden, die eine feste Mahlzeit gegessen hatten. Beim Rauchen von Zigaretten, die 1,9 mg Nikotin enthielten (in vorliegender Studie enthielt eine Zigarette 0,9 mg Nikotin), ergaben sich indirekte Hinweise auf eine Steigerung des duodenogastralen Refluxes im Vergleich zum Rauchen von Zigaretten mit 0,2 mg Nikotin (29). Eine Studie von Valenzuela, wonach der Druck im Pylorus während des Rauchens sinkt, könnte erklären, warum Reflux durch Rauchen erhöht wird (53). Bezüglich der gastralen Refluatkonzentration und Zigarettenrauchen wurde nur in einer Studie eine Angabe gemacht, und zwar erhöhte sich die Konzentration bei Dippy tendenziell (14). Im Gegensatz zu vorliegender Studie wurde in Dippy's Experiment aber mit einer flüssigen Mahlzeit gearbeitet, die Gallensalzkonzentration war semiquantitativ bestimmt und es wurden Patienten mit Ulkus ventriculi untersucht. In unserer Studie waren die Probanden nüchtern und magengesund. Es ist deshalb schwierig, die beiden Aussagen zur Gallensalzkonzentration zu vergleichen.

Die Entleerung von festen Stoffen aus dem Magen wird durch die Partikelgröße limitiert. Der Pylorus schließt sich kurz bevor eine peristaltische Welle das Antrum erfaßt (8,51). Größere Nahrungsbestandteile können den Pylorus somit nicht passieren, werden durch die peristaltische Einschnürung hindurch ins Corpus zurückgepreßt und dabei weiter zerkleinert. Flüssige Stoffe und Nahrungsbestandteile kleiner als 1 mm werden ins Duodenum entleert (30, 40, 41). Da eine Pylor-ektomie allein keine wesentliche Änderung der Entleerung fester Stoffe bewirkt, wohl aber eine zusätzliche Resektion des terminalen Antrums (30), scheint nicht nur der Pylorus

für die Magenentleerung fester Stoffe verantwortlich zu sein, sondern das ganze terminale Antrum mit Pylorus.

In vorliegender Studie wurde nur die Magenentleerung flüssiger Stoffe gemessen. Diese ist abhängig von dem Druckgradienten zwischen Magen und Duodenum. Wahrscheinlich beeinflußt der Pylorus und der Anfangsteil des Duodenums als Strömungswiderstand die Entleerung (30). Einer verlangsamten Magenentleerung wie in vorliegender Studie steht ein Experiment von Grimes (26) gegenüber, bei dem die Magenentleerung einer flüssigen Mahlzeit durch Zigarettenrauchen beschleunigt wurde und die einer festen Mahlzeit sich nicht änderte. In Versuchen von Harrison (29) fand sich beim Rauchen von doppelt so stark nikotinhaltenen Zigaretten wie in vorliegender Studie eine Verzögerung der Entleerung einer festen Mahlzeit im Gegensatz zum Rauchen von zehnmal schwächer nikotinhaltenen Zigaretten. Ein Vergleich der beiden Studien mit vorliegender ist wegen methodischer Unterschiede schwierig. So wurde in den beiden genannten Studien eine γ -Kamera zur Erfassung von Stoffbewegungen im duodenogastralen Übergang verwendet. Dieses Verfahren birgt Fehlermöglichkeiten, so daß die Ergebnisse kritisch zu betrachten sind (37).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zur Magensekretion werden durch einige Autoren bestätigt (9, 13, 25, 44). Bei ihnen wirkte sich Rauchen auf die Säuresekretion nüchterner Probanden oder nüchterner Patienten mit Duodenalulkus ebenfalls nicht aus.

Es zeigt sich also, daß das Rauchen von Zigaretten im Nüchternzustand profunde Auswirkungen auf die gastroduodenale Motilität hat. Welche motorischen Phänomene dem zugrunde liegen, muß mittels manometrischer Untersuchungen näher analysiert werden. Trotz erheblicher Steigerung des Refluxes kam es nur zu einer mäßigen Erhöhung der gastralen Gallensalzkonzentration. Daher läßt sich die Hypothese, daß

Rauchen durch erhöhte gastrale Gallensalzkonzentrationen ulzerogen wirkt, durch die vorliegende Studie nicht stützen. Es wäre allerdings denkbar, daß sich nach Gabe einer Probenmahlzeit andere Folgerungen ergeben würden.

Eine weitere Möglichkeit wäre, daß Rauchen nicht die aggressiven Faktoren verstärkt, sondern die defensiven Faktoren schwächt. Dazu liegen folgende Untersuchungen vor. Rauchen vermindert die basale Sekretion von pankreatischen Bikarbonat, was zu niedrigeren pH-Werten im proximalen Duodenum beitragen kann (7,43).

Dagegen spricht, daß durch die Infusion von Nikotin beim Menschen die Mucosadurchblutung relativ zur Säuresekretion vermehrt wird (49).

Bei Ratten konnte durch die orale Gabe von Nikotin in hohen Dosen die Mucosazell-Population vermindert werden (34). Rauchen vermindert die Prostaglandinsynthese in der gastroduodenalen Mucosa beim Menschen (46). Wie in der Einleitung schon erläutert, spielen Prostaglandine eine zentrale Rolle in der Defension.

Eine weitere Forschung auf dem Gebiet der defensiven Faktoren und Rauchen ist notwendig. Alle bisher diskutierten Mechanismen gehen davon aus, daß Rauchen das Ulkus hervorruft. Die Assoziation zwischen Zigarettenrauchen und Ulkus beweist aber noch keine kausale Beziehung, z.B. sollen Raucher neurotischer und extrovertierter sein als Nichtraucher (18,38). Diese psychische Wesensstruktur könnte zu Ulkus ventriculi einerseits und zu Rauchen andererseits disponieren, ohne daß ein kausaler Zusammenhang zwischen Rauchen und Ulkus ventriculi besteht.

Wegen der Häufigkeit sowohl des Zigarettenkonsums als auch der Ulkuskrankheit ist eine weitere Erforschung eventueller kausaler Beziehungen wünschenswert.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde der Einfluß von Zigarettenrauchen auf die Magensekretion, die Magenentleerung und den Gallensalzreflux von gesunden Probanden im Nüchternzustand untersucht.

Durch das Rauchen wurde die Magensäure - und Magenvolumensekretion nicht verändert, die Magenentleerung verringerte sich, so daß das gastrale Volumen zunahm. Der Gallensalzreflux wurde durch Rauchen verdoppelt, die gastrale Gallensalzkonzentration stieg aber nicht signifikant. Das erklärt sich durch die Verdünnung einer größeren Gallensalzmenge in mehr Mageninhalt. Es wird gefolgert, daß Rauchen zwar eine erhebliche Wirkung auf die gastroduodenale Motilität hat. Die vorliegende Studie vermag jedoch die Hypothese, daß Rauchen den Gallensalzreflux steigert und damit auch die gastrale Gallensalzkonzentration, was wiederum die Mucosa schädigt und zu einem Ulkus ventriculi prädisponiert, nicht zu bestätigen.

6. Literaturverzeichnis

1. Allan A, Garner A: Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. Gut 21: 249 - 262, 1980
2. Arnold R: Pathogenese des Ulkus duodeni. In: Blum AL, Siewert JR (Herausgeber), Ulkus Therapie. Springer Verlag, Heidelberg, New York: 355 - 397, 1982
3. Bickel M, Kauffman GL: Gastric gel mucus thickness: effect of distention, 16,16-dimethyl prostaglandin E₂, and carbenoxolone. Gastroenterology 80: 770 - 775, 1981
4. Black RB, Roberts G, Rhodes J: The effect of healing on bile reflux in gastric ulcer. Gut 12: 552 - 558, 1971
5. Blum AL, Siewert JR, Halter F: Ulkustherapie mit Cimetidin. Dtsch med Wschr 103: 135 - 139, 1978
6. Buxton TB, Crockett JK, Moore WL, Rissing JP: Protein precipitation by acetone for the analysis of polyethylene glycol in intestinal perfusion fluid. Gastroenterology 76: 820 - 824, 1979
7. Bynum TE, Solomon TE, Johnson LR, Jacobson ED: Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarette smoking. Gut 13: 361 - 365, 1972
8. Carlson HC, Code CF, Nelson RA: Motor action of the canine gastroduodenal junction: A cineradiographic, pressure, and electric study. Am J Dig Dis 11: 155 - 176, 1966
9. Cooper P, Knight J: Effect of cigarette smoking on gastric secretions of patients with duodenal ulcer. N Engl J Med 255: 17 - 21, 1956
10. Davenport HW: Physiology of the digestive tract. Yearbook medical publishers 5th edition: 137, 1982
11. Davenport HW: Effect of lysolecithin, digitonin, and phospholipase A upon The dog's gastric mucosal barrier. Gastroenterology 59: 505 - 509, 1970
12. Davies GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS: Inhibition of water and electrolyte absorption by polyethylene glycol (PEG). Gastroenterology 79: 35 - 39, 1980

13. Demol P, Singer MV, Hotz J, Dipp M, Goebell H: Interdigestive gastrointestinal motility and secretion of gastric acid and pancreatic enzymes in young cigarette smokers. *Digestion* 29: 107 - 111, 1984
14. Dippy JE, Rhodes J, Cross S: Bile reflux in gastric ulcer: the effect of smoking, metoclopramide and carbenoxolone sodium. *Curr med Res Opin* 1: 569 - 575, 1973
15. Doll R, Jones FA, Pygott F: Effect of smoking on the production and maintenance of gastric and duodenal ulcers. *Lancet* 1: 657 - 662, 1958
16. Duane WC, Wiegand DM, Gilberstadt ML: Intragastric duodenal lipids in the absence of a pyloric sphincter: Quantitation, physical state, and injurious potential in the fasting and postprandial states. *Gastroenterology* 78: 1480 - 1487, 1980
17. Edwards F, McKeown T, Whitfield ACW: Association between smoking and disease in men over sixty. *Lancet* 1: 196 - 200, 1959
18. Eysenck HJ, Tarrant M, Woolf M, England L: Smoking and personality. *Brit med J* 1: 1456 - 1460, 1960
19. Feldmann M, Barnett CC: Gastric bicarbonate secretion in humans; effect of pentagastrin, bethanechol and 11,16,16-trimethylprostaglandin E₂. *J Clin Invest* 72: 295 - 303, 1983
20. Feldmann M, Barnett CC: Gastric bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 88: 1205 - 1208, 1985
21. Fielding LP (Herausgeber): Gastro-intestinal mucosal blood flow. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York: 1980
22. Fisher RS, Cohen S: Pyloric-sphincter dysfunction in patients with gastric ulcer. *N Engl J Med* 288: 273 - 276, 1973
23. Forssell H, Olbe L: Continuous computerized determination of gastric bicarbonate secretion in man. *Scand J Gastroenterol* 20: 767 - 774, 1985

24. Friedman GD, Siegel AB, Seltzer CC: Cigarettes, alcohol, coffee and peptic ulcer. *N Engl J Med* 290: 469 - 473, 1974
25. Fung WP, Tye CY: Effect of smoking on gastric acid secretion. *Aust N Z J Med* 3: 251 - 254, 1973
26. Grimes DS, Goddard J: Effect of cigarette smoking on gastric emptying. *Brit med J* 2: 460 - 461, 1978
27. Gröttinger U, Bergegardh S, Olbe L: Effect of fundic distension in gastric acid secretion in man. *Gut* 18: 105 - 110, 1977
28. Hammond EC, Horn D: Smoking and death rates, report on forty-four months of follow up of 187783 men. *Jama* 166: 1294 - 1308, 1958
29. Harrison A, Ippoliti A: Effect of smoking on gastric emptying. *Gastroenterology* 76: 1152, 1979
30. Hinder RA, San-Garde BA: Individual and combined roles of the pylorus and the antrum in the canine gastric emptying of a liquid and a digestible solid. *Gastroenterology* 84: 281 - 286, 1983
31. Holtermüller KH: Was ist gesichert in der konservativen Ulcusterapie? Eine Wertung der Ergebnisse klinischer Studien. *Internist* 23: 653 - 679, 1982
32. Hunt JN, Spurrell WR: The pattern of emptying of the human stomach. *J Physiol* 113: 157 - 168, 1951
33. Hurwitz A: Measuring gastric volumes by dye dilution. *Gut* 22: 85 - 993, 1981
34. Jarvis LR, Whitehead R: Effect of nicotine on the morphology of the rat gastric mucosa. *Gastroenterology* 78: 1488 - 1960, 1980
35. Jennings D: Perforated peptic ulcer. Changes in age-incidence and sex-distribution during the last 150 years. *Lancet* 1: 395 - 398, 444 - 447, 1940
36. Johansson C, Aly A, Kollberg B, Rubio C, Erikoinen T, Helander HF: Trophic actions of oral E_2 prostaglandins on the rat gastrointestinal mucosa. *Prostaglandin, thromboxane and leukotriene research* 12: 403 - 407, 1983
37. Koelz HR, Müller-Lissner SA, Malinowska DM, Sachs G: The stomach and duodenum. In: Kern F, Blum AL (Herausgeber)

- The Gastroenterology Annual. Amsterdam, New York, Oxford, Elsevier: 31 - 78, 1983
38. Lilienfeld A: Emotional and other selected characteristics of cigarette smokers as related to epidemiological studies of lung cancer and other disease. *J Nat Cancer Inst* 22: 259 - 282, 1959
 39. Mayer EA, Thomson JB, Jehn D, Reedy T, Elashoff J, Meyer JH: Gastric emptying and sieving of solid food and pancreatic and biliary secretion after solid meals in patients with truncal vagotomy and antrectomy. *Gastroenterology* 83: 184 - 192, 1982
 40. Meyer JH, Ohashi H, Jehn D, Thomson JB: Size of liver particles emptied from the human stomach. *Gastroenterology* 80: 1489 - 1496, 1981
 41. Meyer JH, Thomson JB, Cohen MB, Shadchehr A, Mandiola SA: Sieving of solid food by the canine stomach and sieving after gastric surgery. *Gastroenterology* 76: 804 - 813, 1979
 42. Miller TA: Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol* 245: G601 - G623, 1983
 43. Murthy SNS, Dinoso VP, Clearfield HR, Chey WY: Simultaneous measurement of basal pancreatic, gastric acid secretion, plasma gastrin, and secretin during smoking. *Gastroenterology* 73: 758 - 761, 1977
 44. Piper DW, Raine JM: Effect of smoking on gastric secretion. *Lancet* 1: 696 - 698, 1959
 45. McQueen S, Hutton D, Allen A, Garner A: Gastric and duodenal surface mucus gel thickness in rat: effects of prostaglandins and damaging agents. *Am J Physiol* 245: G388 - G393, 1983
 46. Quimby GF, Avunduk Bonnice C, Burstein SH, Eastwood GL: Active smoking depresses prostaglandin synthesis in human gastroduodenal mucosa. *Gastroenterology* 88: 1548, 1985
 47. Read NW, Grech P: Effect of cigarette smoking on competence of the pylorus: preliminary study. *Br Med J* 3: 313 - 316, 1973

48. Rhodes J, Barnardo DE, Phillips SF, Rovelstad RA, Hofmann AF: Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer. *Gastroenterology* 57: 241 - 252, 1969
49. Sonnenberg A, Hüsmert N: Effect of nicotine on gastric mucosal blood flow and acid secretion. *Gut* 23: 532 - 535, 1982
50. Susser M: Period effects, generation effects and age effects in peptic ulcer mortality. *J Chron Dis* 35: 29 - 40, 1982
51. Szurszewski JH: Electrical basis for gastrointestinal motility. In: LR Johnson (Herausgeber): *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Raven Press, New York: 1435 - 1466, 1981
52. Talalay P: Enzymatic analysis of steroid hormones. *Methods Biochem Anal* 8: 119 - 143, 1960
53. Valenzuela JE, Defilippi C, Csendes A: Manometric studies on the human pyloric sphincter. Effect of cigarette smoking, metoclopramide, and atropine. *Gastroenterology* 70: 481 - 483, 1976
54. Vestergaard BF, Rune SJ: Type-specific herpes-simplex-virus antibodies in patients with recurrent duodenal ulcer. *Lancet* 1: 1273 - 1275, 1980
55. Wormsley KG: Duodenal ulcer: does pathophysiology equal aetiology? *Gut* 24: 775 - 780, 1983
56. Wright JP, Young GO, Klaff LJ, Weers LA, Price SK, Marks IN: Gastric mucosal prostaglandin E levels in patients with gastric ulcer disease and carcinoma. *Gastroenterology* 82: 263 - 267, 1982
57. Yeomans ND, Williams DR, Machinnon MA, McLeish AR, Smallwood RA: Effect of cigarette smoking on duodenogastric reflux of bile acids. *Aust N Z J Med* 11: 347 - 350, 1981
58. Younan F, Pearson J, Allen A, Venables C: Changes in the structure of the mucous gel on the mucosal surface of the stomach in association with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 82: 827 - 831, 1982

7. Lebenslauf

15.10.1959

Geboren in Garmisch-Partenkirchen als Sohn
des Oberstleutnants Heinrich Bauer und des-
sen Ehefrau Ruth, geborene Otte

Bekenntnis: römisch-katholisch

Schulbesuche:

1966-1970

Volksschule Mittenwald

1970-1971

Werdenfelsgymnasium Garmisch-Partenkirchen
Umzug nach Reichersbeuern

1971-1979

Mathematisch-naturwissenschaftl. Gymnasium
Bad Tölz

Juni 1979

Abitur am mathematisch-naturwissenschaftl.
Gymnasium Bad Tölz

Juli-Sept. 1979

Wehrdienst Geb.Jäg.Bataillon Mittenwald

Studium:

November 1979

Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-
Maximilians-Universität in München

April 1986

Dritter Teil des Staatsexamens

